

• 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949(2010)18-03-0218-05

糖调节受损患者颈动脉内膜中膜厚度与丙二醛、超氧化物歧化酶的关系及普罗布考的干预作用

王 蕾^{1,2}, 陈少华², 王焕君²

(1. 山东大学, 2. 山东大学附属千佛山医院内分泌科, 山东省济南市 250014)

[关键词] 颈动脉; 丙二醛; 超氧化物歧化酶; 糖调节受损; 普罗布考

[摘要] 目的 探讨糖调节受损患者颈动脉内膜中膜厚度与丙二醛、超氧化物歧化酶之间的关系, 同时评估普罗布考对丙二醛、超氧化物歧化酶及颈动脉内膜中膜厚度的影响。方法 选取 2 型糖尿病患者 50 例、糖调节受损患者 24 例及糖耐量正常者 28 例, 用高分辨彩色多普勒超声仪测量颈动脉内膜中膜厚度。硫代巴比妥酸显色法及黄嘌呤氧化酶法分别测定血清丙二醛浓度和超氧化物歧化酶活性, 放射免疫分析法测定内皮素 1 水平。将 2 型糖尿病患者和糖调节受损患者随机纳入治疗组和对照组, 治疗组在常规用药基础上给予普罗布考 (0.5 g 每天 2 次) 治疗, 对照组保持原有常规用药, 12 周末重复测量上述指标。结果 2 型糖尿病组、糖调节受损组颈动脉内膜中膜厚度、丙二醛和内皮素 1 水平均明显高于糖耐量正常者组 ($P < 0.01$), 前两组间血清内皮素 1 水平亦具有明显差异 ($P < 0.01$), 血清超氧化物歧化酶活性在三组间均有显著差异 ($P < 0.01$)。颈动脉内膜中膜厚度与丙二醛、内皮素 1、空腹血糖、糖负荷后 2 h 血糖、糖尿病病程、糖化血红蛋白及低密度脂蛋白胆固醇呈正相关 ($P < 0.05$), 与血清超氧化物歧化酶活性呈负相关 ($P < 0.01$)。多元逐步回归分析显示, 对颈动脉内膜中膜厚度有显著影响的因素有丙二醛、内皮素 1 及低密度脂蛋白胆固醇。普罗布考治疗后, 丙二醛、内皮素 1 水平有所下降, 超氧化物歧化酶活性增强。结论 在糖代谢紊乱初期颈动脉内膜中膜厚度、丙二醛已显著升高, 超氧化物歧化酶活性下降, 表明在糖调节受损阶段, 氧化抗氧化平衡系统及内皮功能已经开始发生紊乱, 普罗布考可抑制氧化应激, 改善内皮功能, 为糖调节受损患者动脉粥样硬化的早期预防提供新的思路。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationships Between Carotid Intima-media Thickenss and Malondialdehyde, Superoxide Dismutase in the Impaired Glucose Regulation Patients and the Intervention Effects of Probucol

WANG Lei^{1,2}, CHEN Shao-Hua², and WANG Huan-Jun²

(1. Shandong University; 2. Department of Endocrinology, Qianfoshan Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong 250014 China)

[KEY WORDS] Carotid Artery; Malondialdehyde; Superoxide Dismutase; Impaired Glucose Regulation; Probucol

[ABSTRACT] **Aim** To study relationships between the carotid intima-media thickness (MT) and serum malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) activity in the patients of impaired glucose regulation (IGR) and the effects of probucol on MDA, SOD and carotid MT. **Methods** 50 subjects with Type 2 diabetes mellitus (T2DM), 24 with IGR and 28 with normal glucose tolerance (NGT) were recruited in the study. Carotid MT were assessed by the high-resolution B-mode ultrasound unit. Serum SOD was measured by xanthine oxidase method and the serum MDA by thiobarbituric acid method. Plasma endothelin-1 (ET-1) was detected by radioimmunoassay. All the patients with T2DM or IGR were randomly divided into treatment group and control group. The treatment group received probucol (0.5 g twice a day) on the base of previous treatment while the control group only kept their routine treatment. The examinations were repeated in 12 weeks after treatments. **Results** Carotid MT of T2DM group and IGR group were significantly higher than that of NGT group ($P < 0.01$). Compared with that in subjects of NGT, the MDA and ET-1 level were increased in patients of T2DM or IGR ($P < 0.01$), and ET-1 was also significantly different between the T2DM and IGR groups ($P < 0.01$). While serum SOD activity showed a significant difference among the three groups. It was found that T2DM group was the lowest, IGR group followed by, and NGT group the highest ($P < 0.01$). Paper showed that carotid MT kept positive with MDA, ET-1, FBG, PBG, duration, HbA1c and LDLC ($P < 0.05$), while negative with SOD in all the

[收稿日期] 2009-12-07

[修回日期] 2010-03-03

[作者简介] 王蕾, 硕士研究生, 研究方向为糖代谢与动脉粥样硬化, E-mail为 nfwangle@163.com。通讯作者陈少华, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为内分泌与代谢病, E-mail为 chenshaohua@medmail.com.cn。王焕君, 硕士, 主治医师, 研究方向为内分泌与代谢病。

groups In multiple linear stepwise regression, MDA, ET-1 and LDLC showed a significant association with carotid MT.

After intervention with probucol, MDA and ET-1 decreased while SOD activities increased. **Conclusions** The study suggests that there have been disorders of endothelial function and oxidative system during the prediabetic state. Probucol may inhibit oxidative stress, improve endothelial function and provide a new idea for the prevention of early atherosclerosis in IGR.

2型糖尿病(T2DM)是多病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢紊乱性疾病。糖尿病大血管病变是糖尿病患者致死、致残的最主要病因。近年来众多研究证实氧化应激与糖尿病及其血管并发症的发生发展密切相关,也有学者认为在糖耐量受损的糖尿病前期阶段机体已经开始损伤^[1],这可能与体内氧化抗氧化系统失衡相关,而该方面相关研究尚少。本研究针对糖调节受损(IGR)患者颈动脉内膜中膜厚度(MT)、血清丙二醛(MDA)浓度及超氧化物歧化酶(SOD)活性进行研究,并就颈动脉MT与MDA、SOD之间的关系进行探讨,同时对普罗布考干预后MDA、SOD及颈动脉MT的变化进行观察,为糖尿病的早期预防提供新的思路。

1 对象和方法

1.1 研究对象及分组

IGR患者和T2DM患者共74例,IGR组24例,男14例,女10例,年龄38~72岁,平均年龄 54.17 ± 10.95 岁;T2DM组50例,男30例,女20例,年龄37~79岁,平均年龄 58.24 ± 10.63 岁,病程 4.8 ± 4.6 年,合并高血压病6例,高脂血症4例,冠心病2例,脂肪肝1例,胆石症1例,糖尿病血管病变2例,糖尿病肾病1例,脑动脉硬化病变1例,有糖尿病家族史者2例。糖耐量正常(NGT)组为本院健康查体者28例,男16例,女12例,年龄39~76岁,平均年龄 59.36 ± 10.35 岁。对照组均无心脑血管、肝、肾疾病及糖尿病史,血生化及OGTT检查结果正常。T2DM患者按1999年WHO糖尿病诊断标准确诊。IGR诊断标准参照2003年11月国际糖尿病专家委员会建议。

1.2 颈动脉内膜中膜厚度测定

患者休息15 min后取仰卧位,平静呼吸,头偏向对侧,采用Aloka SSD- $\alpha 10$ 彩色多普勒超声诊断仪,7.5~13.0 MHz高频线阵探头,扫描双侧颈动脉,测定颈总动脉膨大下1 cm附近MT,测定最厚处及距此远心1 cm和近心1 cm三点,左右两侧共6点的平均值作为结果。

1.3 丙二醛和超氧化物歧化酶水平测定

使用硫代巴比妥酸显色法和黄嘌呤氧化酶法分别测定MDA及SOD值,试剂盒购于南京建成生物

工程研究所。

1.4 内皮素-1水平测定

抽取空腹静脉血2 mL,置于含10% EDTA 30 μ L的带塞试管中,混匀,室温放置1 h,3000 r/min离心10 min,分离血浆,置于-70℃冰箱内保存。采用同位素放射免疫法测定内皮素-1(ET-1)水平,药盒由北京北方生物技术研究所提供。

1.5 糖脂代谢指标测定

行标准75 g口服葡萄糖耐量试验,葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FPG)及糖负荷后2 h血糖(PPG),化学发光法测定空腹血浆胰岛素(FINS),免疫法测定糖化血红蛋白(HbA1c),采用美国贝克曼CXG全自动化分析仪测定血甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL)。按照稳定模式评估法(HOMA)中的HOMA-IR公式评价胰岛素抵抗程度。

1.6 药物干预

将IGR患者和T2DM患者随机分为普罗布考组(38例)和对照组(36例),对照组根据病情需要服用常规治疗药物,包括胰岛素、口服降糖药等,普罗布考组在应用上述常规药物的基础上加服普罗布考(山东齐鲁制药有限公司,每片0.125 g,批号901001KL)0.5 g每天2次,于12周末再次测定上述指标,研究对象进入研究之前停用所有具有抗氧化作用的药物,如维生素E、C及铁剂等,已经服用降脂药物的患者经2周洗脱期后方可开始服药。

1.7 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用单因素方差分析和LSD法。分析颈动脉MT与其他变量的相关关系采用Pearson相关分析和多元线性逐步回归分析。治疗前后比较采用配对t检验。

2 结果

2.1 一般资料及生物化学指标比较

三组间年龄、收缩压、舒张压、体质指数(BMI)、TG、TC、HDL及LDL水平无显著差异。T2DM组和IGR组ET-1和MDA水平较NGT组明显增高($P < 0.01$),T2DM组和IGR组间ET-1水平亦具有明显差异($P < 0.01$)。血清SOD活性以T2DM组<

IGR组 < NGT组, 三组间存在明显差异 ($P < 0.01$; 表 1 和 2)。

表 1 一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	T2DM 组 (n = 50)	IGR 组 (n = 24)	NGT 组 (n = 28)
男/女(例)	30/20	14/10	16/12
年龄(岁)	58.24 ± 10.63	54.17 ± 10.95	59.36 ± 10.35
收缩压(mmHg)	138.84 ± 19.54	138.67 ± 12.28	136.07 ± 16.43
舒张压(mmHg)	82.60 ± 11.38	85.00 ± 9.78	81.43 ± 10.77
脉压(mmHg)	56.24 ± 14.37	53.67 ± 14.67	54.64 ± 10.82
BMI(kg/m ²)	26.25 ± 4.67	27.91 ± 5.28	27.31 ± 3.70

2.2 颈动脉内膜中膜厚度比较

T2DM 组和 IGR 组颈动脉 MT 明显高于 NGT 组 ($P < 0.01$), 而 T2DM 组与 IGR 组颈动脉 MT 无明显差异 ($P > 0.05$; 表 2)。

表 2 颈动脉 MT 及生物化学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	T2DM 组	IGR 组	NGT 组
MT(mm)	1.06 ± 0.30 ^b	1.03 ± 0.20 ^b	0.68 ± 0.14
ET-1(ng/L)	46.37 ± 4.29 ^{bc}	42.32 ± 4.25 ^b	28.92 ± 3.35
MDA(μmol/L)	10.12 ± 3.13 ^b	8.79 ± 2.97 ^b	6.09 ± 3.25
SOD(kU/L)	87.14 ± 8.53 ^{bc}	92.98 ± 8.27 ^b	100.56 ± 7.44
FBG(mmol/L)	8.93 ± 2.23 ^{bc}	5.83 ± 0.56 ^a	4.93 ± 0.34
PBG(mmol/L)	15.90 ± 7.72 ^{bc}	8.70 ± 0.87 ^a	7.06 ± 0.29
FNS(mU/L)	14.99 ± 6.78	16.37 ± 4.62	14.44 ± 3.28
HOMA-IR	5.64 ± 2.28 ^{bc}	4.21 ± 1.20 ^a	3.18 ± 0.89
HbA1c	8.06% ± 1.81% ^{bc}	5.39% ± 0.80% ^a	4.69% ± 0.18%
TG(mmol/L)	2.95 ± 4.64	2.20 ± 1.29	2.08 ± 1.58
TC(mmol/L)	5.39 ± 2.74	4.83 ± 1.19	4.63 ± 1.17
HDL-C(mmol/L)	1.35 ± 0.43	1.28 ± 0.51	1.21 ± 0.42
LDL-C(mmol/L)	2.84 ± 1.89	2.56 ± 0.59	2.28 ± 0.58

a 为 $P < 0.05$ b 为 $P < 0.01$ 与 NGT 组比较; c 为 $P < 0.01$ 与 IGR 组比较。

2.3 相关性分析

Pearson 相关分析显示, 颈动脉 MT 与 MDA、ET-1、FPG、PPG、糖尿病病程、HbA1c 及 LDLC 呈正相关 ($P < 0.05$), 与血清 SOD 活性呈负相关 ($P < 0.01$)。以颈动脉 MT 作为因变量, 本研究所测指标为自变量进行多元线性回归分析, 自变量检验水准设定为 $\alpha_{\text{入}} = 0.05$ $\alpha_{\text{出}} = 0.10$ 最终进入回归方程的自变量为 ET-1、MDA 及 LDLC, 模型的回归系数为 $R = 0.816$ 决定系数 $R^2 = 0.665$ 调整后的决定系数 $\text{adjusted } R^2 = 0.655$ 模型经方差分析有统计学意义 ($F = 63.611, P < 0.01$; 图 1)。

2.4 普罗布考干预后各指标的变化

治疗组服用普罗布考 12 周, ET-1、MDA 及 LD-

LC 水平较治疗前显著下降, 血清 SOD 活性显著升高 ($P < 0.01$), 与对照组比较亦有统计学差异 ($P < 0.05$; 表 3)。

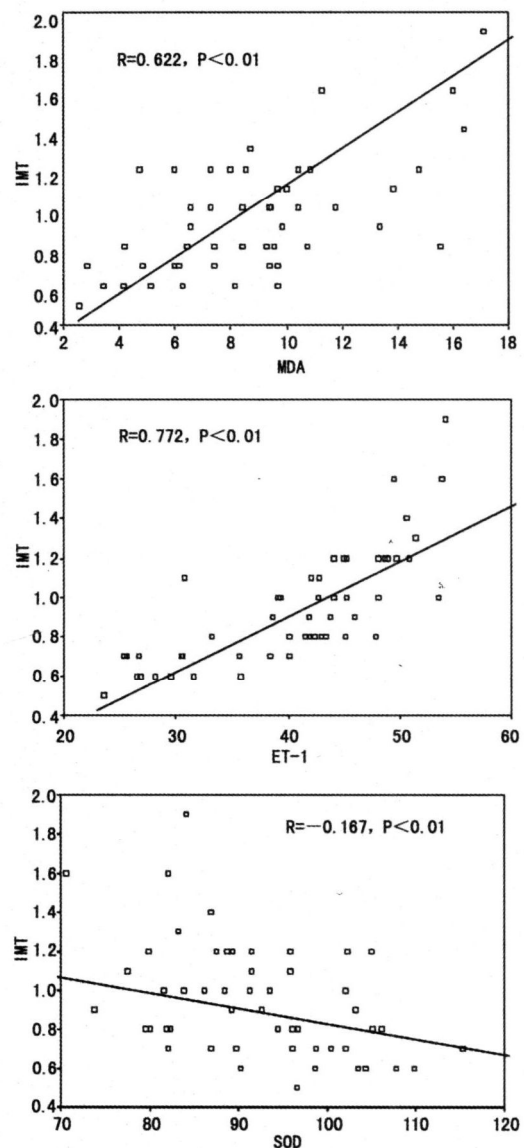


图 1 相关性分析

3 讨论

本研究发现, IGR 患者已存在早期动脉粥样硬化 (As)、内皮功能的损伤及氧化抗氧化系统的平衡失调, 具体表现为颈动脉 MT 增厚、血浆 ET-1 水平升高, 血清 MDA 浓度升高及血清 SOD 活性下降; Pearson 相关分析显示, 颈动脉 MT 与 ET-1、MDA、FPG、PPG、病程、HbA1c 及 LDLC 呈正相关, 与血清 SOD 活性呈负相关; 多元逐步回归分析发现对颈动脉 MT 有显著影响的因素有 MDA、ET-1 及 LDLC。

表 3 普罗布考治疗前后各项参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	普罗布考组		对照组	
	治疗前 (n= 38)	治疗后 (n= 38)	治疗前 (n= 36)	治疗后 (n= 36)
MDA (nmol/L)	9.88 ±3.33	7.93 ±3.45 ^{ab}	9.48 ±2.92	9.58 ±3.51
SOD (ku/L)	88.90 ±8.80	93.99 ±9.88 ^{ab}	89.17 ±8.97	88.00 ±9.83
ET-1 (ng/L)	45.30 ±4.85	42.56 ±7.02 ^{ab}	44.81 ±4.49	45.57 ±5.80
LDLC (mmol/L)	2.72 ±1.56	2.15 ±0.58 ^{ab}	2.77 ±1.60	2.77 ±1.52

a为 $P < 0.01$ 与治疗前比较; b为 $P < 0.05$ 与对照组比较。

已知目前在全球范围内 IGR 的患病率呈逐年增高的趋势, 资料表明, 在 IGR 阶段已存在多种心血管危险因素, 其程度与糖尿病基本相当^[2]。Haffner等^[3]的“时钟假说”指出, 糖尿病前期的个体可能同时存在致 As 的危险因素, 因此冠心病的“时钟”在糖尿病诊断之前就已经敲响。San Antonio 心脏病研究再次证实, 糖尿病前期人群在发生糖尿病之前多年已经存在了致 As 的危险因素, 这些危险因素都会促进大血管疾病的发生^[4]。颈动脉 MT 作为心脑血管终点事件的预测因子及早期 As 的诊断依据之一, 已被病理组织所证实, 因此 MT 可作为反映 As 严重程度的可靠指标^[5,6]。血管内皮细胞功能失调被认为是 As 进程中最重要的一环。ET-1 是由血管内皮分泌的缩血管多肽, 是目前已知缩血管作用最强最持久的细胞因子, 和血管舒张因子一氧化氮 (NO) 共同调节血管的舒缩, 可作为间接反映内皮功能的指标。Migdalís 等^[7]研究发现, 颈动脉 MT 增加的 T2DM 患者血浆 ET-1 浓度显著升高, 说明血浆 ET-1 浓度变化与 As 的发生发展密切相关。近年来大量研究结果表明^[1,8], 血管内皮功能损伤在糖尿病前期就已存在, 随着血糖升高血管内皮功能受损逐渐加重, 高血糖、胰岛素抵抗、氧化应激及慢性炎症等多种因素相互影响、累加, 使 As 的病理改变不断恶化。本研究也证实了在 IGR 阶段就已出现 ET-1 的异常及早期 As 的发生。

研究认为, 在 As 有关的心血管功能障碍的发生和发展中, 氧化应激起主要作用^[9], 过量的活性氧 (ROS) 与内源性清除 ROS 的抗氧化系统间失去平衡产生氧化应激。在血管中最重要的 ROS 是超氧阴离子自由基, 自由基损伤的主要病理机制是引起脂质过氧化^[10], MDA 是脂质过氧化的代谢产物, 其水平可反映机体脂质过氧化损害程度。SOD 是体内非常重要的氧自由基清除剂, 能保护细胞免受损伤, 其活力的高低间接反应了机体清除自由基的能力。本研究发现, IGR 患者血清 MDA 水平明显高于正常人群, 血清 MDA 浓度是颈动脉 MT 的重要影

响因素, 两者成显著正相关, SOD 活性亦有下降趋势, 提示在糖代谢紊乱的初期不仅存在早期 As 及血管内皮功能的损伤, 而且存在脂质过氧化的增强以及机体清除自由基能力的下降, 并提示氧化应激在 IGR 患者早期 As 的发生与发展中起着重要作用。可能的机制为: 高血糖诱导激活蛋白激酶 C, 后者诱导烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶活化, 从而生成过多的 ROS, 过多的 ROS 一方面可抑制内皮细胞中一氧化氮合酶活性并加速 NO 的降解而使有生物活性的 NO 减少, 导致内皮细胞功能失调。另一方面, 高浓度 ROS 可引起 LDL 氧化, 诱导内皮细胞凋亡。ROS 并刺激内皮细胞产生 ICAM-1 和 VCAM-1 等黏附因子, 造成炎症细胞浸润, 加重血管内皮的炎症损伤, 促进 As 形成^[11]。Qiao 等^[12]在动物实验中亦证实 As 发生过程中伴随着大量 ROS 的产生。普罗布考, 又名丙丁酚, 为兼有调脂作用的强抗氧化剂, 且具有稳定 As 斑块、改善内皮功能等作用, 它已成为目前重要的抗动脉硬化药物之一^[13]。Martinon 等^[14]研究报道普罗布考有效抑制微粒体膜脂质过氧化 DNA 损伤, 降低脂质过氧化代谢产物及氧自由基的生成。另有研究显示, 普罗布考可以通过抑制脂质过氧化, 从而促进内皮再生, 减少内皮细胞合成和分泌 ET-1^[15,16]。本研究应用普罗布考对 T2DM 和 IGR 患者干预 12 周后, MDA、ET-1 及 LDLC 均显著下降, 血清 SOD 活性较治疗前显著升高。Sawanya 等^[17]随机对照临床试验发现, 普罗布考治疗 2 年使 LDLC 下降 29%, 显著降低颈动脉 MT, 同时显著降低冠状动脉事件的发生率, 在同一研究中, 普伐他汀使 LDLC 下降 36%, 而降低 MT 幅度与普罗布考相同, 说明普罗布考除调脂以外, 可通过抑制氧化应激延缓早期 As 的发展。本研究药物干预前后 MT 较治疗前有轻微下降趋势, 但无统计学差异, 可能与样本量少、干预时间短有关。

本研究提示, 在糖代谢紊乱的初期就已存在氧化抗氧化系统的失衡, 血清 MDA 浓度升高, SOD 活性下降, 引起血管内脂质过氧化, 导致内皮细胞功能

失调,诱导内皮细胞凋亡,加重血管内皮的炎症损伤,最终促进早期AS的形成。普罗布考对T2DM和IGR患者具有较好的抗氧化和改善内皮功能的作用,为糖代谢紊乱患者大血管病变的早期预防提供新的思路。

参考文献

- [1] Su Y, Liu XM, Sun YM, et al. The relationship between endothelial dysfunction and oxidative stress in diabetes and prediabetes[J]. *Int J Clin Pract* 2008 **62** (6): 877-882
- [2] Faeh D, William J, Yerly P, et al. Diabetes and pre-diabetes are associated with cardiovascular risk factors and carotid/femoral intima-media thickness independently of markers of insulin resistance and adiposity[J]. *Cardiovasc Diabetol* 2007 **6**: 32
- [3] Haffner SM, Stem MP, Hazuda HP, et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes[J]? *JAMA*, 1990 **263** (21): 2 893-898
- [4] Lorenzo C, Williams K, Stem MP, et al. Height, ethnicity, and the incidence of diabetes: the San Antonio Heart Study[J]. *Metabolism*, 2009 **58** (11): 1 530-535
- [5] Coll R, Feinstein SB. Carotid intima-media thickness measurements: techniques and clinical relevance[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2008 **10** (5): 444-450
- [6] 许先进,董旭. 颈动脉内膜中膜厚度的临床研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008 **16** (8): 665-668
- [7] Migdalis N, Kalogeropoulou K, Kamanolas KD, et al. Plasma levels of endothelin and early carotid atherosclerosis in diabetic patients[J]. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2000 **108** (1-2): 15-25
- [8] Su Y, Liu XM, Sun YM, et al. Endothelial dysfunction in impaired fasting glycaemia, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiol* 2008 **102** (4): 497-498
- [9] Gankrelidze M, Manantavishvili N, Bejishvili N, et al. Role of oxidative stress in pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Georgian Med News* 2008 **16** (3): 54-57
- [10] Le NA. Hyperlipidaemia and cardiovascular disease: oxidative damage and atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol* 2006 **17** (1): 92-94
- [11] Channon KM, Guzik TJ. Mechanisms of superoxide production in human blood vessels: relationship to endothelial dysfunction, clinical and genetic risk factors[J]. *J Physiol Pharmacol* 2002 **53** (4): 515-524
- [12] Qiao M, Zhao Q, Lee CE, et al. Thiol oxidative stress induced by metabolic disorders amplifies macrophage chemotactic responses and accelerates atherogenesis and kidney injury in LDL receptor-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009 **29** (11): 1 779-786
- [13] 王劲松,余金明. 普罗布考可改善心血管病高风险人群冠状动脉事件结局[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008 **16** (10): 763-766
- [14] Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome[J]. *Nature* 2006 **440** (7081): 237-241
- [15] Lau AK, Leichweis SB, Hume P, et al. Probucol promotes functional reendothelialization in balloon-injured rabbit aortas[J]. *Circulation*, 2003 **107** (15): 2 031-036
- [16] Tardif JC, Gregoire J, Lavoie MA, et al. Vascular protectants for the treatment of atherosclerosis[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003 **1** (3): 385-392
- [17] Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, et al. Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia: Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST)[J]. *J Am Coll Cardiol* 2002 **39** (4): 610-616

(此文编辑 文玉珊)